



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 197 29 879 A 1**

51 Int.-Cl.⁶:
A 61 K 31/535
A 61 K 31/19

21 Aktenzeichen: 197 29 879.6
22 Anmeldetag: 11. 7. 97
43 Offenlegungstag: 14. 1. 99

DE 197 29 879 A 1

71 Anmelder:
Dr. Gerhard Mann Chem.-pharm. Fabrik GmbH,
13581 Berlin, DE

74 Vertreter:
Maiwald GmbH, 80335 München

72 Erfinder:
Bellmann, Günther, 13593 Berlin, DE; Claus-Herz,
Gudrun, 14167 Berlin, DE; Keßler, Christoph, 10625
Berlin, DE

56 Entgegenhaltungen:
EP 07 11 546 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Lagerstabile ophthalmische Zusammensetzungen, umfassend Diclofenac und Ofloxacin

57 Die Erfindung betrifft stabile ophthalmische Präparate, umfassend das penetrierende Antiphlogistikum Diclofenac bzw. dessen Salze und das ebenfalls penetrierende Antibiotikum Ofloxacin, das in Form seines Racemats, eines seiner Enantiomeren, insbesondere des Levofloxacin, oder des entsprechenden Hydrochlorids vorliegt. Die Zusammensetzungen können zur Behandlung von Infektionen und/oder Entzündungen des Auges sowie zur Infektionsprophylaxe vor und nach Operationen am Auge verwendet werden.

DE 197 29 879 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft lagerstabile ophthalmische Zusammensetzungen, umfassend Diclofenac bzw. dessen Salze und Ofloxacin in Form seines Racemats, eines seiner Enantiomeren, insbesondere des Levofloxacin, oder des entsprechenden Hydrochlorids. Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung derartiger ophthalmischer Zusammensetzungen zur Behandlung von Entzündungen und/oder Infektionen des Auges sowie zur Infektionsprophylaxe vor und nach Operationen am Auge.

Sowohl die einzelne als auch die kombinierte Verabreichung von Antibiotika und Antiphlogistika zur gleichzeitigen Behandlung von Entzündungen und Infektionen des vorderen Augenabschnitts sind seit langem bekannt. Dabei hat sich insbesondere die Verabreichung von entsprechenden Kombinationspräparaten als vorteilhaft erwiesen.

Bei derartigen Kombinationspräparaten muß sichergestellt sein, daß sich die Inhaltsstoffe hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und auch hinsichtlich ihrer Stabilität nicht gegenseitig negativ beeinflussen oder gar chemische Reaktionen miteinander eingehen, die zu unerwünschten Nebenprodukten führen könnten.

In der PCT-Anmeldung WO 90/01933 werden ophthalmische Kombinationspräparate aus Antibiotika und steroidalen Antiphlogistika offenbart, die diesen Kriterien gerecht werden. Als Wirkstoffe werden u. a. Ofloxacin in Kombination mit Dexamethason oder Rimexolon genannt. Wenngleich diese Zusammensetzungen hinsichtlich der Kompatibilität ihrer Inhaltsstoffe und der Lagerstabilität zufriedenstellend sind, sind sie mit den durch die Steroidkomponente bedingten, bekannten nachteiligen Effekten, wie beispielsweise dem Anstieg des intraokularen Druckes, behaftet. Darüber hinaus handelt es sich bei Dexamethason um ein nur schwach-penetrierendes Antiphlogistikum.

Um die durch die Steroidkomponente bedingten nachteiligen Effekte vorbekannter Kombinationspräparate zu überwinden, wurde in der spanischen Patentschrift ES 2065846 vorgeschlagen, anstelle eines steroidalen Antiphlogistikums ein nicht-steroidales Antiphlogistikum mit einem Antibiotikum aus der Gruppe der Gyrase-Inhibitoren zu kombinieren. Exemplifiziert werden ophthalmische Suspensionen und Salben, umfassend die Wirkstoffkombinationen Clobetasol/Lomefloxacin, Fluorometholon/Norfloxacin, Dexamethason/Ciprofloxacin sowie Indomethacin/Norfloxacin.

In der europäischen Patentanmeldung EP 0 711 546 werden Kombinationspräparate für die Ophthalmologie und Otologie offenbart, die das nicht-steroidale Antiphlogistikum Diclofenac bzw. dessen Salze und das Antibiotikum Tobramycin umfassen. Die beschriebenen Formulierungen sind mit erheblichen Stabilitätsproblemen behaftet, die zum einen auf die schlechte Löslichkeit des Diclofenacs und zum anderen auf chemische Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen zurückgeführt werden. Die beobachteten Stabilitätsprobleme konnten durch sorgfältige Einstellung der Wirkstoffkonzentrationen und des pH-Wertes sowie durch Verwendung geeigneter Lösungsvermittler überwunden werden. Ein Nachteil dieser Zusammensetzung ist darin zu sehen, daß das Tobramycin nicht in das Auge penetrieren kann, also nur zur Behandlung oberflächiger Infektionen geeignet ist.

Aus therapeutischer Sicht ist ein ophthalmisches Kombinationspräparat aus einem penetrierenden Antiphlogistikum und einem penetrierenden Antibiotikum wünschenswert. Als geeignete Wirkstoffe kämen hier vor allem Diclofenac bzw. dessen Salze und Ofloxacin in Form seines Racemats, eines seiner Enantiomeren, insbesondere des Levofloxacin, oder des entsprechenden Hydrochlorids in Betracht.

Bei den ersten Basisuntersuchungen zur vorliegenden Erfindung wurde gefunden, daß bei der Formulierung eines Kombinationsarzneimittels mit den Wirkstoffen Diclofenac und Ofloxacin unerwartete Stabilitätsprobleme auftreten, dergestalt, daß sich ein Zersetzungsprodukt des Ofloxacin, das Ofloxacin-N-oxid, in stärkerem Maße bildet, als es bei Ofloxacin in Monopräparaten der Fall ist. Schon nach einer Lagerzeit von 6 Monaten bildet sich das Ofloxacin-N-oxid in Anwesenheit von Diclofenac zu ca. 2%, während bei reinen Lösungen von Ofloxacin, also in Abwesenheit von Diclofenac, der Gehalt des Oxids selbst nach längerer Lagerzeit unter 0,2% liegt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein stabiles Kombinationspräparat, umfassend Diclofenac bzw. dessen Salze und Ofloxacin in Form seines Racemats oder eines seiner Enantiomeren, insbesondere des Levofloxacin, oder des entsprechenden Hydrochlorids bereitzustellen, das zur Behandlung von Entzündungen und/oder Infektionen des Auges sowie zur Infektionsprophylaxe vor und nach Operationen am Auge verwendet werden kann.

Die Lösung dieser Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Merkmale der unabhängigen Ansprüche ermöglicht.

Die abhängigen Ansprüche definieren vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung.

Es wurde überraschend festgestellt, daß sich die zuvor beschriebene Bildung von Ofloxacin-N-oxid bzw. Levofloxacin-N-oxid durch die Verwendung von üblicherweise in ophthalmischen Präparaten verwendeten Antioxidationsmitteln zurückdrängen läßt.

Um das Diclofenac in Lösung zu halten, ist ein stabiler pH-Wert größer 7 einzuhalten. Üblicherweise erfolgt die Einstellung des pH-Wertes ophthalmischer Präparate mit Puffersystemen.

Im vorliegenden Fall wurde jedoch beobachtet, daß es bei der Pufferung von Diclofenac und Ofloxacin-haltigen Lösungen auch in Anwesenheit eines Oxidationsmittels während der Lagerzeit zur Bildung von Ausfällung kam, die vermutlich auf die hohe Salzkonzentration des gepufferten Systems zurückzuführen sind. Diese Ausfällungen konnten auch durch den Zusatz üblicher Lösungsvermittler nicht verhindert werden.

Erfindungsgemäß wurde nun gefunden, daß stabile Kombinationspräparate, umfassend die Wirkstoffe Diclofenac bzw. dessen Salze und Ofloxacin in Form seines Racemats, eines seiner Enantiomeren oder des entsprechenden Hydrochlorids erhalten werden können, indem übliche Antioxidantien zugesetzt werden und auf ein Puffersystem verzichtet wird, d. h. die Einstellung des pH-Wertes allein mit Säure bzw. Alkalien erfolgt.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten 0,001–0,15 Gew.-%, vorzugsweise 0,01–0,13 Gew.-%, bevorzugt 0,08–0,12 Gew.-% Diclofenac bzw. dessen Salze und 0,001–0,5 Gew.-%, vorzugsweise 0,01–0,35 Gew.-%, bevorzugt 0,1–0,3 Gew.-% Ofloxacin in Form seines Racemats, eines seiner Enantiomeren, insbesondere des Levofloxacin, oder des entsprechenden Hydrochlorids.

Als geeignete Antioxidantien enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen Ascorbinsäure, Citronensäure, Weinsäure, Natriumsulfit oder Natriumdisulfit in einer Menge von 0,001–0,02 Gew.-%, vorzugsweise 0,005–0,015 Gew.-%, bevorzugt 0,008–0,012 Gew.-%. Besonders bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen Natriumdisulfit in einer Konzentration zwischen 0,008 und 0,012 Gew.-%.

Zur Einstellung des pH-Wertes werden bevorzugt HCl und NaOH verwendet. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können übliche Lösungsvermittler wie Polyvidon, etc. in einer Konzentration von 1–5 Gew.-%, vorzugs-

weise 2–4 Gew.-% und bevorzugt 2,5–3,5 Gew.-% und/oder Polysorbat, etc. in einer Konzentration von 0,05–2 Gew.-%, vorzugsweise 0,1–1 Gew.-% und bevorzugt 0,3–0,7 Gew.-% enthalten.

Als weitere übliche Zusatzstoffe können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten:

- Isotonisierungsmittel, wie Natriumchlorid in einer Menge von 0,1–5 Gew.-%, vorzugsweise 0,3–2 Gew.-%, bevorzugt 0,5–1,25 Gew.-% oder Sorbitol in einer Menge von 1–10 Gew.-%, vorzugsweise 2–6 Gew.-%, bevorzugt 3–5 Gew.-%;
- chelatisierende Mittel, wie EDTA oder dessen Natriumsalz in einer Menge von 0,0001–0,002 Gew.-%, bevorzugt 0,0008–0,0012 Gew.-%;
- Konservierungsmittel, wie Benzalkoniumchlorid in einer Menge von 0,005–1,0 Gew.-%, vorzugsweise 0,01–0,5 Gew.-%, bevorzugt 0,02–0,04 Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate können als Augentropfen, Suspensionen, Salben oder Gele formuliert werden. Besonders bevorzugt ist die Formulierung als Augentropfen.

Die folgenden Ausführungsbeispiele dienen nur der Erläuterung der Erfindung und stellen keinerlei Einschränkung dar.

BEISPIEL 1

Ansatzgröße: 20 l

5 Bestandteile	Menge
Diclofenac-Natrium	0,020 kg
Ofloxacin	0,060 kg
Kollidon 25	0,600 kg
Natriumdisulfit	0,002 kg
10 Natriumchlorid	0,150 kg
1 N HCl zur pH-Werteinstellung	
1 N NaOH zur pH-Werteinstellung	
Wasser	19,404 kg

BEISPIEL 2

Ansatzgröße: 20 l

20 Bestandteile	Menge
Diclofenac-Natrium	0,020 kg
Levofloxacin	0,060 kg
Natriumedetat	0,002 kg
Kollidon 25	0,600 kg
25 Natriumdisulfit	0,002 kg
Natriumchlorid	0,150 kg
Polysorbat	0,100 kg
1 N HCl zur pH-Werteinstellung	
1 N NaOH zur pH-Werteinstellung	
30 Wasser	19,304 kg

BEISPIEL 3

Ansatzgröße: 20 l

Bestandteile	Menge
Diclofenac-Natrium	0,020 kg
Ofloxacin	0,060 kg
40 Kollidon 25	0,600 kg
Natriumdisulfit	0,002 kg
Sorbitol	0,800 kg
Polysorbat	0,100 kg
1 N HCl zur pH-Werteinstellung	
45 1 N NaOH zur pH-Werteinstellung	
Wasser	18,838 kg

BEISPIEL 4

Ansatzgröße: 20 l

Bestandteile	Menge
Diclofenac-Natrium	0,020 kg
55 Ofloxacin	0,060 kg
Kollidon 25	0,600 kg
Natriumdisulfit	0,002 kg
Sorbitol	0,800 kg
Benzalkoniumchlorid	0,006 kg
60 Polysorbat	0,100 kg
1 N HCl zur pH-Werteinstellung	
1 N NaOH zur pH-Werteinstellung	
Wasser	18,832 kg

65 Die exemplifizierten Zusammensetzungen waren über lange Zeit stabil und wiesen nur niedrige Gehalte Ofloxacin-N-oxid auf, die im Laufe der Lagerzeit nicht zunahmen.

Die erfindungsgemäßen stabilen Zusammensetzungen

können zur Behandlung von Infektionen und/oder Entzündungen des Auges sowie zur Infektionsprophylaxe vor und nach Operationen am Auge verwendet werden.

Patentansprüche

5

1. Stabile ophthalmische Zusammensetzung für die topische Verabreichung, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie einen pH-Wert größer ca. 7 aufweist und Diclofenac bzw. eines seiner Salze, Ofloxacin in Form seines Racemats, eines seiner Enantiomere, insbesondere des Levofloxacin, oder des entsprechenden Hydrochlorids sowie mindestens ein Antioxidationsmittel umfaßt. 10
2. Ophthalmische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert zwischen ca. 7 und ca. 7,4 liegt. 15
3. Ophthalmische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Antioxidationsmittel aus der Gruppe, umfassend Ascorbinsäure, Citronensäure, Weinsäure, Natriumsulfit und Natriumdisulfit ausgewählt ist. 20
4. Ophthalmische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Antioxidationsmittel Natriumdisulfit ist.
5. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie weiterhin ein Isotonisierungsmittel und/oder einen Lösungsvermittler und/oder ein chelatisierendes Mittel und/oder ein Konservierungsmittel umfaßt. 25
6. Ophthalmische Zusammensetzung gemäß Anspruch 5, wobei der Lösungsvermittler Polyvidon und/oder Polysorbat ist. 30
7. Ophthalmische Zusammensetzung gemäß Anspruch 5 oder Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das chelatisierende Mittel EDTA oder dessen Natriumsalz ist. 35
8. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,001–0,15 Gew.-%, vorzugsweise 0,01–0,13 Gew.-%, bevorzugt 0,08–0,12 Gew.-% Diclofenac oder dessen Natriumsalz, 0,01–0,5 Gew.-%, vorzugsweise 0,01–0,35 Gew.-%, bevorzugt 0,1–0,3 Gew.-% Ofloxacin, oder eines seiner Enantiomere, insbesondere Levofloxacin, oder das entsprechende Hydrochlorid, 0,001–0,02 Gew.-%, vorzugsweise 0,005–0,015 Gew.-%, bevorzugt 0,008–0,012 Gew.-% Natriumdisulfit, 0–5 Gew.-%, vorzugsweise 2–4 Gew.-%, bevorzugt 2,5–3,5 Gew.-% Polyvidon, und/oder Polysorbat in einer Konzentration von 0–2 Gew.-%, vorzugsweise 0,1–1 Gew.-% und bevorzugt 0,3–0,7 Gew.-%, 0–5 Gew.-%, vorzugsweise 0,3–2 Gew.-%, bevorzugt 0,5–1,25 Gew.-% Natriumchlorid, oder 0–10 Gew.-%, vorzugsweise 2–6 Gew.-%, bevorzugt 3–5 Gew.-% Sorbitol, 0–1,0 Gew.-%, vorzugsweise 0,01–0,5 Gew.-%, bevorzugt 0,02–0,04 Gew.-% Benzalkoniumchlorid, 0–0,002 Gew.-%, bevorzugt 0,0008–0,0012 Gew.-% Natriumedetat, sowie Alkalihydroxid bzw. -säure zur Einstellung des pH-Wertes und im übrigen Wasser umfaßt. 40 45 50 55 60
9. Verwendung der Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 für die Behandlung von Entzündungen und/oder Infektionen des Auges oder die Infektionsprophylaxe vor und nach Operationen am Auge. 65